

Experiencia del tratamiento de la leucemia aguda promielocítica en una institución de la Ciudad de México

Christian Ramos-Peñaflie,* Efreen Montaño-Figueroa,* Adolfo Martínez-Tovar,** Humberto Castellanos-Sinco,* Irma Olarte-Carrillo,** Jorge Zamora-Domínguez,* Etta Rozen-Fuller,* Carlos Martínez-Murillo,* Juan Collazo-Jaloma*

RESUMEN

Antecedentes: la leucemia promielocítica aguda es la de mayor incidencia en América Latina en comparación con otras regiones del mundo. En la mayoría de los casos se debe a la t(15;17) que codifica al transcripto de fusión PML/RAR α .

Objetivo: comunicar los resultados del protocolo institucional HGMLAP-01 para el tratamiento de la leucemia promielocítica aguda de novo.

Material y método: estudio retrospectivo efectuado en el departamento de Hematología del Hospital General de México, de julio del 2001 a julio del 2008, en pacientes con diagnóstico de leucemia promielocítica aguda *de novo* con tratamiento basado en el protocolo institucional HGMLAP-01. El diagnóstico se estableció con base en las características morfológicas congruentes con los criterios de la Asociación Franco-Américo-Británica (FAB). El análisis del transcripto PML-RAR α se realizó en el laboratorio de biología molecular de acuerdo con los oligonucleótidos específicos.

Resultados: se incluyeron 52 pacientes con leucemia promielocítica aguda de novo que cumplieron con los criterios para inicio de tratamiento con base en el protocolo institucional HGMLAP-2001 del Hospital General de México. En cuanto a género 36.5% eran del sexo masculino (n=19) y 63.5% del femenino (n=33). La mediana de edad de los pacientes fue de 35 años (límites 16 y 58 años). El porcentaje de remisiones completas fue de 71%, con mortalidad de 29% en inducción secundaria, principalmente por eventos hemorrágicos. El síndrome de diferenciación sólo se presentó en 11.5% de los casos. La tasa de recaídas fue de alrededor de 15.3%. La supervivencias a 2 y 5 años fue de 65 y 45%, respectivamente. La enfermedad mínima residual durante el mantenimiento fue estadísticamente significativa para recaída medular ($p=0.045$).

Conclusiones: la incidencia de leucemia promielocítica aguda es mayor en población de origen latino. El diagnóstico y tratamiento oportuno son las principales estrategias para disminuir la mortalidad temprana.

Palabras clave: leucemia promielocítica aguda, ácido all-trans-retinoico, antraciclicos.

ABSTRACT

Background: The acute promyelocytic leukemia is a type of acute leukemia which has a higher incidence in Latin America compared to other world regions. Its origin is secondary mainly, to the t(15;17) that encoding the fusion transcript PML/RAR α .

Objective:

Material and method: The treatment consist in the use of trans-retinoic-acid in conjunction with anthracyclines in the induction stage, with this strategy, the remission rate is above 70% with an overall survival of 80% at 5 years. The delayed onset of therapy with ATRA increases mortality associated with bleeding. In the Hospital General de México since 2001 was established institutional protocol HGMLAP2001, the median age was 35 years (range 16-58years). The percentage of complete remissions was 71%, with an induction mortality of 29%, this was mostly secondary to bleeding events. The differentiation syndrome appeared only in 11.5%. The relapse rate was 15.3 %. The overall survival at 2 and 5 years was 65% and 45% respectively. The detection of minimal residual disease at maintenance was statistically significant for molecular relapse ($p=0.045$).

Conclusions: Incidence of acute promyelocytic leukemia is higher in American mestizo. Early diagnosis and treatment are the most important strategies to reduce mortality.

Key words: Acute promyelocytic leukemia, all-trans retinoic acid, anthracyclines

* Hematólogo adscrito al Departamento de Hematología.

** Doctor en Biología Molecular, adscrito al Departamento de Hematología.
Hospital General de México, México, DF.

Correspondencia: Dr. Christian Ramos Peñaflie. Camino a Chapultepec 2C cofradía de San Miguel Cuauitlán Izcalli 54715, Estado de México. Correo electrónico: leukemiachop@hotmail.com

Recibido: Junio 2011. Aceptado: Junio 2011.

Este artículo debe citarse como: Ramos-Peñaflie Ch, Montaño-Figueroa E, Martínez-Tovar A, Castellanos-Sinco H, y col. Experiencia del tratamiento de la leucemia aguda promielocítica en una institución de la Ciudad de México. Rev Hematol Mex 2011;12(3):125-130.

La leucemia promielocítica aguda es una variedad de leucemia mieloide aguda que se distingue por su particular manifestación clínica y alteración citogenética y molecular específica. Se debe a la translocación balanceada entre los cromosomas 15 y 17 que generan el transcripto de fusión PML-RAR α .^{1,2,3} El tratamiento inicial es con ácido al-trans-retinoico (ATRA) en combinación con un antracíclico (idarrubicina, daunorrubricina).^{4,5} En general, la tasa de remisiones completas es mayor de 70% y supervivencias global mayor de 80% a cinco años.^{6,7,8} El inicio temprano del ácido al-trans-retinoico, incluso ante la sospecha diagnóstica, ha disminuido significativamente la mortalidad.^{9,10,11} Su incidencia en Latinoamérica es mayor con respecto a otras regiones del mundo;^{12,13} sin embargo, aún existen pocos reportes de resultados de los diversos protocolos de países de esta región.¹⁴ El Hospital General de México es un nosocomio de referencia en la Ciudad de México que atiende a población sin seguridad social del centro del país. En este artículo se comunican los resultados del protocolo institucional HGMLAP-01 para el tratamiento de la leucemia promielocítica aguda de novo.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo efectuado en el departamento de Hematología del Hospital General de México, de julio del 2001 a julio del 2008, en pacientes con diagnóstico de leucemia promielocítica aguda *de novo* con tratamiento basado en el protocolo institucional HGMLAP-01. El diagnóstico se estableció con base en las características morfológicas congruentes con los criterios de la Asociación Franco-Américo-Británica (FAB). El análisis del transcripto PML-RAR α se realizó en el laboratorio de biología molecular de acuerdo con los oligonucleótidos específicos. Los criterios de exclusión para inicio del tratamiento fueron: pacientes con deterioro neurológico grave secundario a una hemorragia cerebral. Todos los pacientes tenían consentimiento informado de la institución para internamiento e inicio del tratamiento.

Protocolo de tratamiento

Inducción a la remisión. Los pacientes iniciaron el tratamiento con daunorrubricina a dosis de 60 mg/m² de superficie corporal del día 1 al 3 de tratamiento, en conjunto con ácido al-trans-retinoico a dosis de 45 mg/m² de superficie corporal del día 1 al 45 del tratamiento. La

remisión completa se evaluó en el día 30 de tratamiento.

Consolidación. Los pacientes con remisión completa recibieron un esquema de consolidación con tres ciclos de quimioterapia a intervalos de 21 días entre cada uno de daunorrubricina 60 mg/m² de superficie corporal, los días 1, 2 y 3 de cada ciclo.

Mantenimiento. Los pacientes en remisión completa recibieron, en promedio, dos años de terapia de mantenimiento, con 6-mercaptopurina a dosis de 50 mg/m² de superficie corporal al día, por vía oral y metotrexato 10 mg/m² de superficie corporal por vía oral una vez por semana. Cada tres meses se administró un ciclo de ácido al-trans-retinoico a dosis de 45 mg/m² de superficie corporal por vía oral durante 15 días.

Tratamiento de soporte

En el transcurso la etapa de inducción, los pacientes recibieron profilaxis antimicrobiana con ciprofloxacino y los episodios de neutropenia febril se trataron de acuerdo con el protocolo institucional.

La terapia de soporte se basó en la administración de concentrados plaquetarios mientras los pacientes contaran con una cifra de plaquetas menor de 30 x 10⁹/μL o si coexistía hemorragia con la transfusión de plasma fresco congelado, al igual que crioprecipitados, mientras la cifra de fibrinógeno fuera menor a 300 mg/dL.

Criterios de respuesta

Remisión completa. Es cuando la médula ósea está dentro de parámetros normales al término de la inducción a la remisión (día +30 hasta el día +45), con menos de 5% de promielocitos y sin anomalías en la sangre periférica. Se consideró como leucemia resistente a la persistencia de más de 5% de promielocitos patológicos posterior al periodo de inducción a la remisión.

Recaída molecular. Es la presencia del transcripto PML-RAR α detectado por RT-PCR en dos ocasiones consecutivas con un intervalo de un mes entre cada una.

Detección del transcripto PML-RAR α por RT-PCR

La detección del transcripto PML-RAR α se realizó mediante RT-PCR. La extracción del ARN celular total fue por medio del reactivo de Trizol (Life Technologies, Paisley, UK), posteriormente se utilizó 1 μg de ARN para la síntesis de cADN por medio de la MMLV (Life Technologies, Paisley, UK).

La amplificación mediante PCR se realizó con los primeros R7 TCTTCTGGATGCTGCCGGCGG, y M4 CTGGAGGCTGTGGACGCGCGCGGTA. El ARN de la línea celular HL-60 y los linfocitos de sangre periférica normales se utilizaron como controles positivo y negativo, respectivamente. Cada cADN se probó con PCR usando primeros específicos para el gen β 2 microglobulina. La reacción de PCR se realizó por 35 ciclos: 1 min 94 °C, 1 min 55 °C, 1 min 72 °C. Los productos de PCR se visualizaron en un gel de agarosa al 1.5% teñido con bromuro de etidio.

Análisis estadístico

Se evaluaron la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad. La primera se define como el tiempo transcurrido entre la fecha de inicio del tratamiento y la última fecha registrada (última consulta, muerte). La supervivencia libre de enfermedad es el tiempo transcurrido entre la remisión completa y la fecha de recaída, muerte o última fecha registrada del paciente. Las curvas de supervivencia se realizaron de acuerdo con el método de Kaplan-Meier. La relación entre la recaída molecular y la recaída hematológica se obtuvo con el método de la c^2 . El análisis estadístico se realizó con el software SPSS versión 18.

RESULTADOS

Se incluyeron 52 pacientes con leucemia promielocítica aguda de novo que cumplieron con los criterios para inicio de tratamiento con base en el protocolo institucional HG-MLAP-2001 del Hospital General de México. En cuanto a género 36.5% eran del sexo masculino (n=19) y 63.5% del femenino (n=33). La mediana de edad de los pacientes fue de 35 años (límites 16 y 58 años). La estratificación de los pacientes se realizó según el tipo de riesgo (Cuadro 1) y se encontró 11.5% en el grupo de riesgo bajo (n=6), 59.5% con riesgo intermedio (n=31) y 29% con riesgo alto (n=15).

Cuadro 1. Escala de riesgo de la Leucemia Promielocítica Aguda.

Riesgo bajo
Leucocitos < 10.0 x 10 ³ /l y plaquetas ≥ 40 x 10 ³ /l
Riesgo intermedio
Leucocitos < 10.0 x 10 ³ /l y plaquetas ≤ 40 x 10 ³ /l
Riesgo alto
Leucocitos > 10.0 x 10 ³ /l y plaquetas ≤ 40 x 10 ³ /l

De los 52 pacientes, 40 tuvieron análisis molecular para la búsqueda del transcripto PML-RAR α en alguna etapa del tratamiento. El cariotipo convencional se dispuso en solo 20 pacientes; se detectó t(15;17) en 65% de los casos.

Resultados de la inducción a la remisión. De los 52 pacientes que iniciaron el tratamiento, 71% integró remisión completa (n=37), con mortalidad de 29%. No se registraron leucemias resistentes. La principal causa de muerte en inducción fueron los eventos hemorrágicos (45% de los casos). El síndrome de diferenciación se registró en 11.5% de los casos.

Seguimiento. El porcentaje de recaídas medulares fue de 15.3%. La re-inducción fue con un ciclo de ácido al-transretinoico en combinación con un agente antracíclico. Sólo un paciente contó con acceso al trióxido de arsénico. La supervivencia global, tomando en cuenta a los pacientes que fallecieron durante la inducción, fue de 65 y 45% a 2 y 5 años, respectivamente (Figura 1). La supervivencia libre de evento fue de 43% a cinco años de seguimiento (Figura 2).

Detección del transcripto PML-RAR α . Se realizaron 67 detecciones del transcripto PML-RAR α a 40 pacientes en diferentes etapas de tratamiento. La distribución de las muestras fue irregular y se contaron 14 muestras posteriores a la etapa de inducción (21% positivas vs 79% negativas), 18 muestras posteriores a la etapa de consolidación (22% positivas vs 78% negativas), 24 muestras posteriores a la etapa de mantenimiento (33% positivas vs 67% negativas) y 11 muestras en etapa de vigilancia (45%

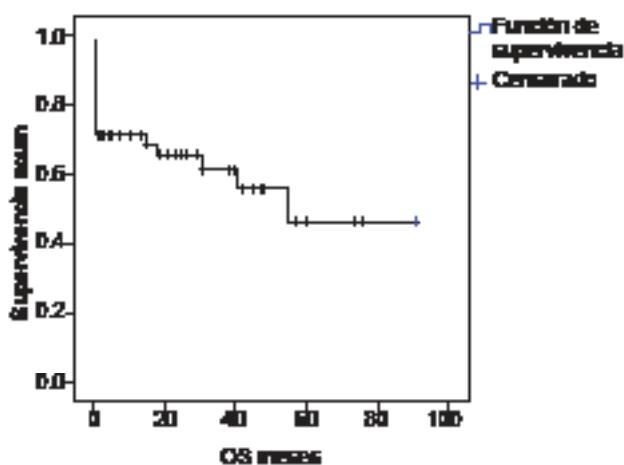


Figura 1. Supervivencia global estimada por el método de Kaplan Meier

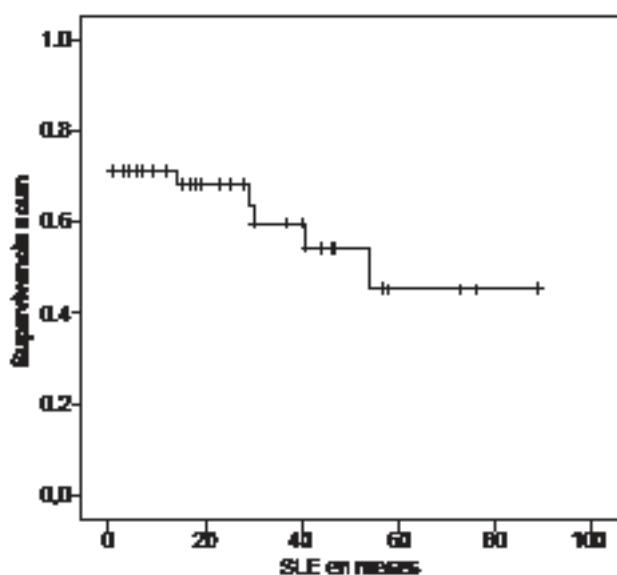


Figura 2. Supervivencia libre de enfermedad estimada por el método de Kaplan-Meier.

positivas vs 55% negativas). Se buscó la correlación de cada etapa de forma individual y se observó una correlación estadísticamente significativa entre el transcripto de fusión PML-RAR α durante la etapa de mantenimiento y la recaída hematológica ($p=0.046$) (Cuadro 2).

DISCUSIÓN

El pronóstico de la leucemia promielocítica aguda se ha modificado gracias a la terapia de diferenciación con ácido al-trans-retinoico que disminuye el riesgo de muerte temprana¹⁵ secundario, principalmente, a alteraciones hemostáticas, como la coagulación intravascular diseminada.^{16,17,18} La mayor parte de los regímenes de tratamiento incluye la combinación de una antraciclina (idarrubicina, daunorrubicina) con ácido al-trans-retinoico.¹⁹ Hace poco, Avvisati y colaboradores, en la actualización del protocolo italiano GIMEMA (Gruppo Italiano Malattie Ematologiche

dell' Adulto), en 828 pacientes analizaron los resultados del protocolo AIDA (ATRA 45 mg/m² diario hasta alcanzar la remisión completa e idarrubicina 12 mg/m² los días 2,4,6,8 del ciclo de inducción a la remisión; tres ciclos de consolidación y una etapa de mantenimiento) la repercusión de cuatro estrategias de mantenimiento (brazo 1: 6-mercaptopurina, metotrexato intramuscular, brazo 2: ácido al-trans-retinoico solamente, brazo 3: la combinación del brazo A y brazo B, este último durante 15 días cada ocho semanas, brazo 4: sin ningún tratamiento) sin mostrarse una diferencia estadísticamente significativa en algunos de los brazos. El porcentaje de remisión completa de esta serie fue de 94.3% y supervivencia libre de evento de 68.9% a 12 años.²⁰

En países en vías de industrialización estas estrategias de tratamiento aún son complicadas debido a la baja disposición inmediata del ácido al-trans-retinoico, situación que se refleja en la mortalidad temprana.²¹ En Brasil, Jácomo y colaboradores evaluaron a 157 pacientes tratados con ácido al-trans-retinoico entre los años 2003 al 2006 en los que se alcanzó remisión completa en 67.9%, con mortalidad de 32% en inducción, sobre todo debida a eventos hemorrágicos.²² En nuestro país, diversos ensayos han demostrado la eficacia del tratamiento con ácido al-trans-retinoico, que alcanzó supervivencias superiores a 85%.^{23,24} En nuestro reporte, la frecuencia de leucemia promielocítica aguda es alta, al igual que en otras regiones de América Latina. Ruiz-Argüelles y sus colaboradores sugieren que la frecuencia es alta en esta región debido a que se comparte un origen con la población proveniente del continente asiático, gracias a la frecuencia de los diferentes transcriptos de PML/RAR α (bcr1, bcr2, bcr3) originados de los diferentes puntos de rotura.²⁵

En cuanto a mortalidad, la causa más frecuente semejante a la serie de Brasil, fueron los eventos hemorrágicos; el sitio más recurrente fue el pulmón. El síndrome de diferenciación pulmonar fue bajo y concuerda con lo descrito recientemente por Avissati y sus colaboradores. Debido a que la leucemia promielocítica aguda cuenta con

Cuadro 2. Determinación del transcripto PML/RAR α mediante RT-PCR en las diferentes etapas de tratamiento

	Final de inducción	Consolidación	Mantenimiento	Vigilancia
Total de muestras (n=)	14	18	24	11
PML/RAR α positivo (%)	21	22	33	45
PML/RAR α negativo(%)	79	78	67	55
P=	0.541	0.856	0.045	0.537

una alteración específica, el diagnóstico y el monitoreo pueden realizarse mediante diversas técnicas. Al momento del diagnóstico puede utilizarse FISH o reacción en cadena de polimerasa (PCR). El seguimiento se prefiere mediante ensayos moleculares.²⁶ En nuestro ensayo, el seguimiento molecular se realizó con la técnica de PCR en punto final (RT-PCR) y semejante a lo demostrado por Jurcic y colaboradores, el transcripto posterior a la etapa de consolidación también mostró ser significativo para la probabilidad de recaída.²⁷ Su detección en esta etapa parece ser la prioridad en cuanto a la búsqueda de la enfermedad mínima residual.^{28,29}

En conclusión, la leucemia promielocítica aguda muestra una alta frecuencia en nuestro país, semejante a otras regiones de América Latina. El diagnóstico oportuno y el inicio temprano del tratamiento son las principales estrategias para alcanzar los resultados de las series internacionales. Es necesario facilitar el acceso al tratamiento con ácido al-trans-retinoico y estandarizar los criterios para el seguimiento molecular. Estas estrategias contribuirán a disminuir la mortalidad observada en nuestra población y permitirán la identificación de la población con mayor riesgo de recaída.

REFERENCIAS

1. Tallman MS, Altman JK. How I treat acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2009;34(3):393-398.
2. Salomoni P. Stemming out of a new PML era? *Cell Death Differ* 2009;16(8): 1083-1092.
3. Salomoni P, Ferguson BJ, Wyllie AH, Rich T. New insights into the role of PML in tumor suppression. *Cell Res* 2008;18(6):622-640.
4. Lo-Coco F, Ammatuna E, Montesinos P, Sanz MA. Acute promyelocytic leukemia: recent advances in diagnosis and management. *Semin Oncol* 2008;35(4):401-409.
5. Sanz MA. Treatment of acute promyelocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006;147-155.
6. Tallman MS. Updates on the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Clin Adv Hematol Oncol* 2010;8(2):89-90.
7. Sanz MA, Montesinos P, Vellenga E, Rayón C, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans retinoic acid and anthracycline monochemotherapy: long-term outcome of the LPA 99 multicenter study by the PETHEMA Group. *Blood* 2008;112(8):3130-3134.
8. Sanz MA, Martín G, Rayón C, Esteve J, et al. A modified AIDA protocol with anthracycline-based consolidation results in high antileukemic efficacy and reduced toxicity in newly diagnosed PML/RARalpha-positive acute promyelocytic leukemia. PETHEMA group. *Blood* 1999;94(9):3015-3021.
9. Breccia M, Latagliata R, Cannella L, Minotti C, et al. Early hemorrhagic death before starting therapy in acute promyelocytic leukemia: association with high WBC count, late diagnosis and delayed treatment initiation. *Haematologica* 2010;95(5):853-854.
10. Stein E, McMahon B, Kwaan H, Altman JK, et al. The coagulopathy of acute promyelocytic leukaemia revisited. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009;22(1):153-163.
11. Wang ZY, Chen Z. Acute promyelocytic leukemia: from highly fatal to highly curable. *Blood* ;111 (5): 2505-2515.
12. Douer D. The epidemiology of acute promyelocytic leukemia. *Best Pract Res Haematol* 2003;16(3):357-367.
13. Douer D, Santillana S, Ramezani L, Samanez C, et al. Acute promyelocytic leukaemia in patients originating in Latin America is associated with an increased frequency of the bcr1 subtype of the PML/RARalpha fusion gene. *Br J Haematol* 2003;122(4):563-570.
14. Pagnano KB, de Carvalho Duarte G, Lorand-Metze I, Delamain MT, et al. Treatment outcome of acute promyelocytic leukemia with modified AIDA protocol. *Adv Hematol* 2010;10:672-637.
15. Dombret H, Scrobohaci ML, Ghorra P, Zini JM, et al. Coagulation disorders associated with acute promyelocytic leukemia: corrective effect of all-trans retinoic acid treatment. *Leukemia* 1993;7(1):2-9.
16. Arbuthnot C, Wilde JT. Haemostatic problems in acute promyelocytic leukaemia. *Blood Rev* 2006;20(6):289-297.
17. Tallman MS, Lefèuvre P, Baine RM, Shoji M, Cohen I, Green D. Effects of all-trans retinoic acid or chemotherapy on the molecular regulation of systemic blood coagulation and fibrinolysis in patients with acute promyelocytic leukemia. *J Thromb Haemost* 2004;2(8):1341-1350.
18. Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, Lowenberg B, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2009;113 (9):1875-1891.
19. Induction therapy with idarubicin alone significantly influences event-free survival duration in patients with newly diagnosed hypergranular acute promyelocytic leukemia: final results of the GIMEMA randomized study LAP 0389 with 7 years of minimal follow-up. *Blood* 2002;100(9):3141-3146.
20. Avvisati G, Lo-Coco F, Paoloni FP, Petti MC, et al. AIDA 0493 protocol for newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: very long-term results and role of maintenance. *Blood* 2011;117(18):4716-4725.
21. Puga BL, Cabrera ME, Undurraga MS, Etcheverry R, et al. Acute myeloid leukemia in the adult. Results of the National Antineoplastic Drug Protocol at the Hospital del Salvador, 1990-1998. *Rev Med Chil* 2000;128(11):1191-1198.
22. Jácomo RH, Melo RA, Souto FR, de Mattos ER, et al. *Hematologica* 2007;92(10):1431-1432.
23. Ruiz-Argüelles G, Morales-Toquero A, Gómez-Rangel J, López-Martínez B, et al. Treatment of acute promyelocytic leukemia: A single institution experience. *Revista de Investigación Clínica* 2005;57(3):415-419.
24. Ruiz-Argüelles G, Lobato-Mendizábal E, Delgado-Lamas JL, Gómez-Almaguer D. All trans-retinoic acid decreases early mortality in patients with promyelocytic leukemia and can be given entirely on an outpatient basis. *Am J Hematol* 1999;62(3):139-143.

25. Ruiz-Argüelles GJ, Garcés-Eisele J, Reyes-Núñez V, Gómez-Rangel JD, Ruiz-Delgado GJ. More on geographic hematology: the breakpoint cluster regions of the PML/RARalpha fusion gene in Mexican Mestizo patients with promyelocytic leukemia are different from those in Caucasians. *Leuk Lymphoma* 2004;45(7):1365-1368.
26. Polampalli S, Choughule A, Prabhash K, Amare P, et al. Role of RT-PCR and FISH in diagnosis and monitoring of acute promyelocytic leukemia. *Indian J Cancer* 2011;48(1):60-67.
27. Jurcic J, Nimer S, Scheinberg D, DeBlasio T, Warrell R. Prognostic significance of minimal residual disease detection and PML/RAR- α isoform type: long-term follow up in acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2001;98:2651-2556.
28. De la Serna J, Montesinos P, Vellenga E, Rayón C, et al. Causes and prognostic factors of remission induction failure in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic and idarubicin. *Blood* 2008;111(7):3395-3402.
29. Santamaría C, Chillón MC, Fernández C, Martín-Jiménez P, et al. Using quantification of the PML-RARalpha transcript to stratify the risk of relapse in patients with acute promyelocytic leukemia. *Haematologica* 2007;92(3):315-322.